

UTILISATION DU FEPRADINOL POUR LA PREPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DE LA ROSACEE

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif le fepradinol.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une instabilité vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage. Ce parasite pourrait déclencher des phénomènes inflammatoires se traduisant par des papules et des pustules.

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire :

- stade 1 des bouffées vasomotrices (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale. Ces «flushes» sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.

- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.

- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque, le métronidazole (antiparasitaire). Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est toujours à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

La Demanderesse a maintenant mis en évidence les propriétés intéressantes d'un composé appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (les AINS), le fepradinol, pour le traitement de la rosacée.

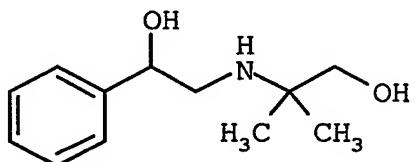
Les AINS sont classés en fonction de leur structure chimique :

- dérivés d'acide salicylique (par exemple, aspirine, sulfasalazine, salicylate de sodium, salsalate, diflunisal, olsalazine) ;
- dérivés para-aminophénol (par exemple acetaminophen) ;
- indole et acides acétiques d'indole (par exemple indomethacin, sulindac, etodolac) ;
- acides acétiques aryl (par exemple, tolmetin, diclofenac, ketorolac) ;
- acides arylpropioniques (par exemple ibuprofen, naproxen, ketoprofen, idrocilamide, fenoprofen, oxaprozin) ;

- acides anthraniniques (fenamates) (par exemple acide mefanamique, acide meclofenamique) ;
- acides énoliques (par exemple oxicames (piroxicam, tenoxicam), pyrazolidiones (phénylbutazone, oxyphenthratazone)) ;
- alkanones (par exemple nabumetone).

Les AINS sont des composés anti-inflammatoires connus dans l'art antérieur pour leurs propriétés analgésique et anti-pyrétique. Le fepradinol, ou alpha-[(2-hydroxy-1,1-diméthylethyl)amino]methyl]-benzyl alcool, serait notamment commercialisé par le groupe Petrone, dans la composition pharmaceutique Dalgen pour traiter les inflammations musculaires.

Le fepradinol répond à la formule suivante :



Par ailleurs, la demande de brevet EP 0270316 décrit l'utilisation de AINS dans des compositions topiques, en association avec l'imidazole substitué en 1, pour le traitement de l'acné. La demande de brevet internationale WO 02/074290 divulgue l'utilisation de certains AINS dans des préparations pharmaceutiques destinées à traiter la rosacée.

Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser le fepradinol pour le traitement de la rosacée. Dans le cadre de la présente invention, il a maintenant été trouvé que le fepradinol présente des propriétés particulièrement intéressantes dans le traitement de la rosacée, comme notamment une efficacité accrue en particulier chez les sujets à peau claire ou sensible, un amoindrissement considérable des effets secondaires, une efficacité probable à tous les stades de la rosacée et une limitation des phénomènes de recrudescence.

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement pharmaceutique, préférentiellement dermatologique, de la rosacée consistant à administrer par voie topique à un individu atteint de cette affection une quantité efficace de fepradinol.

En conséquence, l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation du fepradinol pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, pour administration topique sur la peau, destinée au traitement de la rosacée.

Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

Suivant un premier mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20 %, de fepradinol, et plus préférentiellement 0,001 à 10 %, de fepradinol (exprimé en pourcentage en poids).

Suivant un deuxième mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,1 à 6 %, de fepradinol (exprimé en pourcentage en poids).

Suivant un troisième mode préférentiel de mise en œuvre, la composition sous forme de crème contient de l'ordre de 6 % de fepradinol (exprimé en pourcentage en poids).

Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation du fepradinol, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés des composés qui se distinguent du fepradinol par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques.

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre le fepradinol au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antipirugineux, des kératolytiques, des antiséborrhiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immuno-supresseurs ou antiprolifératifs.

Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition de la présente invention contient également du métronidazole.

Par métronidazole, on entend notamment le 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole mais aussi ses analogues et dérivés, notamment solubles dans les excipients de formulation adaptés pour la forme galénique utilisée.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec le fepradinol. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des

conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénérants, des gélifiants. Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemple d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipéargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs liquides mouillants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et

plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %. Parmi les agents mouillants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés de la famille des Poloxamers et plus particulièrement le Poloxamer 124 et/ou le Poloxamer 182.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le fepradinol dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution de fepradinol dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :

- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
- 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif liquide mouillant ;

- 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;

- 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,001 à 10 %, de fepradinol;

et une phase aqueuse comprenant un gélifiant pH-indépendant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nériss-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

Par gélifiant pH indépendant, on entend un gélifiant capable de conférer une viscosité suffisante à la composition pour maintenir en suspension le rétinoïde et le peroxyde de benzoyle, même sous l'influence d'une variation de pH due au relargage d'acide benzoïque par le peroxyde de benzoyle.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille

des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35 % en poids dans un mélange de propylèneglycol (39 %) et d'eau (26 %)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le fepradinol dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

EXEMPLE 1 - COMPOSITIONS

Dans cet exemple, diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention sont illustrées.

voie TOPIQUE

(a) Onguent

- Fepradinol	0,020 g
- Myristate d'isopropyle	81,700 g
- Huile de vaseline fluide	9,100 g
- Silice	9,180 g

(b) Onguent

- Fepradinol		0,300 g
- Vaseline blanche codex	qsp	100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

- Fepradinol		0,100 %
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles		39,900 %
- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,075 %
- Parahydroxybenzoate de propyle		0,075 %
- Eau déminéralisée stérile	qsp	100 %

(d) Lotion

- Fepradinol		0,100 %
- Polyéthylène glycol (PEG 400)		69,900 %
- Ethanol à 95%		30,000 %

(e) Onguent hydrophobe

- Fepradinol		0,300 %
- Miristate d'isopropyle		36,400 %
- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)		36,400 %
- Cire d'abeille		13,600 %
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	qsp	100 %

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation du fepradinol pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique pour application topique, destinée au traitement de la rosacée.
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.
- 3) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.
- 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.
- 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition contient de l'ordre de 0,0001 à 20 % en poids, de préférence de 0,001 à 10 % en poids, et plus préférentiellement de 0,1 à 6 % en poids de fepradinol.

8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif notamment choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre du métronidazole.

10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénérants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l

Application No

PCT/FR2004/002900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/137 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/074290 A (AGIS IND 1983 LTD ; ZIGHELBOIM MARCEL (IL); ARKIN MOSHE (IL); LAVON IL) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application the whole document -----	1-10
Y	US 4 812 482 A (LUNA MANUEL ET AL) 14 March 1989 (1989-03-14) the whole document -----	1-10
Y	FR 2 573 071 A (ELMU SA) 16 May 1986 (1986-05-16) the whole document -----	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 April 2005

Date of mailing of the International search report

03/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	Application No PCT/FR2004/002900
--	-------------------------------------

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02074290	A	26-09-2002	CA	2440687 A1		26-09-2002
			EP	1414429 A2		06-05-2004
			WO	02074290 A2		26-09-2002
			US	2003039704 A1		27-02-2003
US 4812482	A	14-03-1989	NONE			
FR 2573071	A	16-05-1986	ES	8507464 A1		16-12-1985
			BE	903651 A1		03-03-1986
			CH	670823 A5		14-07-1989
			FR	2573071 A1		16-05-1986
			IT	1184670 B		28-10-1987
			JP	61143344 A		01-07-1986
			MX	163198 B		30-01-1992
			PT	81479 A ,B		01-12-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/002900

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/137 A61P17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 02/074290 A (AGIS IND 1983 LTD ; ZIGHELBOIM MARCEL (IL); ARKIN MOSHE (IL); LAVON IL) 26 septembre 2002 (2002-09-26) cité dans la demande le document en entier	1-10
Y	US 4 812 482 A (LUNA MANUEL ET AL) 14 mars 1989 (1989-03-14) le document en entier	1-10
Y	FR 2 573 071 A (ELMU SA) 16 mai 1986 (1986-05-16) le document en entier	1-10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

• Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 avril 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/05/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Dem: internationale No
 PCT/FR2004/002900

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 02074290	A 26-09-2002	CA 2440687 A1		26-09-2002
		EP 1414429 A2		06-05-2004
		WO 02074290 A2		26-09-2002
		US 2003039704 A1		27-02-2003
US 4812482	A 14-03-1989	AUCUN		
FR 2573071	A 16-05-1986	ES 8507464 A1		16-12-1985
		BE 903651 A1		03-03-1986
		CH 670823 A5		14-07-1989
		FR 2573071 A1		16-05-1986
		IT 1184670 B		28-10-1987
		JP 61143344 A		01-07-1986
		MX 163198 B		30-01-1992
		PT 81479 A ,B		01-12-1985